

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg filmtabletta
Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg filmtabletta: 5,00 mg benazepril-hidroklorid és 6,25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként

Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg filmtabletta: 10,0 mg benazepril-hidroklorid és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként

Segédanyagok.

- Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg filmtabletta: laktóz.monohidrát (169,75 mg filmtablettánként)
- Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg filmtabletta: laktóz monohidrát (200,5mg filmtablettánként)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

A Lotensin HCT 5 mg/6,26 mg filmtabletta: fehér, ovális, mindkét oldalán enyhén domború, filmbevonatú tablettá, mindkét oldalán felezővonallal. Törési felülete fehér színű.

A Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg filmtabletta: halvány rózsaszín, ovális, mindkét oldalán enyhén domború, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán felezővonallal. Törési felülete fehér színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hipertónia kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Első vonalbeli terápia: Az ajánlott kezdő adag az enyhe-mérsékelt hipertóniás betegek esetében naponta 1 x 1 Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg. Amennyiben ezzel az adaggal nem lehet uralni a vérnyomást, akkor az adag 3–4 hetes időközökkel egészen naponta 20 mg/25 mg-ig emelhető (4x1 Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg filmtabletta vagy 2x1 Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg filmtabletta). A súlyos, illetve nehezen uralható hipertóniás betegek esetében fontolóra kell venni a napi kétszeri Lotensin HCT 20 mg/25 mg adagot (2x2 Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg filmtabletta). Amennyiben a vérnyomáscsökkenés még mindig nem megfelelő, akkor további vérnyomáscsökkentő gyógyszert lehet alkalmazni. További vízhajtó egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Második vonalbeli terápia: Azon betegek esetében, akik az ACE-gátlókkal végzett monoterápiára nem reagálnak megfelelően, a Lotensin HCT-re történő áttéréssel lényegesen nagyobb vérnyomáscsökkentés érhető el. A naponta 1 x 10 mg (vagy 20 mg) Lotensin-t szedő betegek naponta 1 x 1 Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg-ra térhetnek át.

Azon betegek, akik anélkül szednek hidroklorotiazidot vagy egyéb tiazid típusú diuretikumot már, hogy megfelelően uralnák a magas vérnyomásukat, a Lotensin HCT-re való áttéréssel további, lényeges vérnyomáscsökkentést lehet elérni. Az ilyen betegeknek legalább három nappal a Lotensin HCT kezelés megkezdése előtt abba kell hagyniuk a vízhajtó szedését. A naponta 1 x 25 mg vagy 1 x 50 mg hidroklorotiazidról átálló betegeknek napi 1 Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg-mal kell kezdeniük a kezelést, később pedig szükség szerint lehet módosítani az adagot.

Azon betegek, akiknek a vérnyomása napi 25 mg hidroklorotiazid mellett egyensúlyban van, ugyanakkor jelentős a káliumvesztésük, hasonló mértékű vérnyomáscsökkenést érhetnek el elektrolit zavar nélkül, ha Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg-ra térnek át. Mindamellet a káliumszintek ellenőrzésére szükség van (lásd 4.4.)

Helyettesítő terápia: A külön tablettaként szedett benazepril és hidroklorotiazid szabad kombinációja Lotensin HCT-vel helyettesíthető. Amennyiben a benazepril és hidroklorotiazid szabad kombinációval megfelelő vérnyomáscsökkenést lehetett elérni, akkor a beteg áttérhet az azonos benazepril tartalmú Lotensin HCT adagra.

Alkalmazás beszűkült veseműködés mellett és idős betegek esetében

A klinikai vizsgálatok során sem a hatékonyságban, sem a biztonságosságban nem figyeltek meg különbséget a Lotensin HCT-vel kezelt idős és fiatal betegek között. A 30 ml/perc feletti kreatinin clearance értékű (mintegy 265 mikromol/L alatti szérum kreatinin szintű) betegek számára a klinikai válasznak megfelelően beállított szokásos Lotensin HCT adag javasolt. Az idős és/vagy enyhén beszűkült veseműködésű (30–60 ml/perc kreatinin clearance) betegek adagját óvatossággal kell meghatározni (lásd 5.2.: hidroklorotiazid). Vízhajtó kezelésre szoruló, súlyos veseelégtelenségben (30 ml/perc-et meg nem haladó kreatinin clearance) szenvedő betegek esetében, a benazeprilt inkább kacsdiuretikummal kell kombinálni, mint tiazid diuretikummal. Ennek megfelelően a Lotensin HCT nem javasolt súlyosan beszűkült veseműködésű betegek kezelésére (lásd: 4.4.)

Gyermekek

A Lotensin HCT biztonságos alkalmazhatósága és hatékonysága gyermekek esetében még nincs meghatározva.

4.3 Ellenjavallatok

- Ismert túlérzékenység a benazepril, bármely egyéb ACE-gátló, a hidroklorotiazid vagy egyéb szulfonamid származék vagy a készítmény bármely segédanyaga iránt.
- Korábbi ACE-gátló kezeléssel kapcsolatos Quincke- (angio)ödéma a kórelőzményben.
- Anuria, súlyos veseelégtelenség (30 ml/perc alatti kreatinin clearance).
- Májelégtelenség.
- Kezelésre nem reagáló hypokalaemia, hyponatraemia és tüneteket okozó hyperuricaemia.
- Terhesség (lásd 4.6.)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Figyelmeztetések

Anafilaxiás és anafilaktoid reakciók

Valószínűleg azért, mert az angiotenzin-konvertáló enzimet gátló gyógyszerek befolyásolják az eikozanoidok és a polipeptidek – beleértve az endogén bradikint is – metabolizmusát, az ACE-gátló kezelésben (köztük Lotensin-t) részesülő betegek különféle mellékhatásokat tapasztalhatnak, amelyek némelyike súlyos lehet.

Quincke-(angio)ödéma

Az ACE-gátlókkal – köztük a benazeprillel – kezelt betegek esetében az arc, az ajkak, a nyelv, a glottis és a gége vizenyőjéről számoltak be. Ilyen esetekben a Lotensin HCT adását azonnal meg kell szakítani, és a tünetek teljes és tartós megszűnéséig megfelelő kezeléstről, ill. ellenőrzésről kell gondoskodni. Az arcra és ajkakra korlátozódó duzzanat esetén az állapot általában kezelés nélkül vagy antihisztaminok adására rendeződik. A géget érintő angioödéma fatális kimenetelű lehet. A nyelv, a glottis vagy a gége érintettsége esetén azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni, pl. 1:1000 higítású sc. epinefrin injekciót (0,3-0,5 ml) kell alkalmazni és átjárható légutakat kell biztosítani.

Az ACE-gátló kezeléssel kapcsolatos megfigyelések szerint az angioödéma a fekete afrikai származású betegek esetében gyakrabban fordul elő, mint a nem fekete bőrűeknél.

Anafilaktoid reakciók deszenzibilizálás alatt

Két beteg esetében, akik Hymenoptera méreg (a darázs fullánkjában található méreg) elleni deszenzibilizáló kezelésen estek át, életveszélyes anafilaxiás reakcióról számoltak be. Ezek a reakciók

az ACE gátlók átmeneti mellőzésével el lehetett kerülni.

Anafilaxiás reakciók membrán kontaktus alatt

Anafilaxiás reakciókról számoltak be a nagy átáramlású (high-flux) membránokkal dializált betegek esetében, amikor egyidejűleg ACE-gátló kezelésben részesültek. A dextránszulfát abszorpcióval végzett LDL-lipoprotein aferezisen áteső betegek esetében szintén leírtak anafilaxiás reakciókat.

Tüneteket okozó vérnyomásesés

Ha a beteg előzetesen diuretikus kezelésben részesült, annak felfüggesztése vagy ha ez nem lehetséges, a diuretikum adagjának csökkentése ajánlott 3 nappal a benazepril alkalmazásának elkezdése előtt a szimptomás hipotónia kialakulásának elkerülésére.

Egyéb ACE-inhibítorhoz hasonlóan ritkán a Lotensin HCT alkalmazása során is kialakulhat szimptomás hipotónia, főleg volumen- vagy só-depletált betegeknél, amely állapot hosszantartó diuretikus kezelés, diétás sómegszorítás, dialízis, hasmenés vagy hányás következtében jöhet létre. A Lotensin HCT-kezelés megkezdése előtt a só- és/vagy volumenhiányt meg kell szüntetni.

Egyéb vérnyomáscsökkentő-kezelésben részesülő betegek esetében a Lotensin HCT óvatosan alkalmazandó, mivel a tiazid összetevő potenciózhatja az egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatását. Amennyiben hipotónia alakulna ki, a beteget hátára kell fektetni, és ha szükséges iv. infúzióban fiziológiás sóoldatot kell részére adni. A vérnyomás- és folyadékháztartás rendeződése után a Lotensin HCT-kezelést lehet folytatni.

Súlyos kongesztív szívelégtelenségben az ACE-inhibítor-kezelés igen nagymértékű hipotóniát okozhat, amely oliguriával és/vagy progresszív azotaemiával, további (ritkán) akut veseelégtelenséggel járhat. Ezért ezen betegek Lotensin HCT-kezelése szigorú orvosi felügyelet alatt kezdhető meg, amelyet a kezelés első két hetében is folytatni kell. A felügyelet fenntartandó minden dózisznövelés idején is.

Csökkent vesefunkció

A Lotensin HCT óvatosan alkalmazandó vesebetegek esetében. A tiazidok azotaemiát válthatnak ki az ilyen betegeknél, és az ismételt adagok hatása összeadódhat. A renin-angiotenzin rendszer benazeprillel történő gátlásakor az érzékeny betegek veseműködése megváltozhat. A súlyos pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében, akiknek a veseműködése a renin-angiotenzin rendszer tevékenységétől függhet, az ACE-gátlókkal (így a benazeprillel) végzett kezelés oliguriával és/vagy progresszív azotaemiával, valamint (ritkán) akut veseelégtelenséggel társulhat. Egy kislétszámú, hipertóniás és egy- vagy kétoldali veseartéria-stenosisban szenvedő betegeken végzett vizsgálat során a benazepril-kezelés hatására a vér karbamid-nitrogén és szérum-kreatinin szintjeinek növekedését észlelték. Ez azonban a benazepril, illetve a diuretikus kezelés vagy mindkettő felfüggesztésének hatására reverzibilisnek bizonyult. Amennyiben ilyen betegek Lotensin HCT terápiában részesülnek, akkor a kezelés első néhány hetében ellenőrizni kell a vesefunkciójukat.

Néhány benazeprillel kezelt magas vérnyomásos beteg esetében, akinek nem volt szembetűnő előzetes veseérbetegsége, a vér karbamid-nitrogén és a szérum kreatininszint emelkedése következett be (ami rendszerint enyhe és átmeneti volt), különösen, amikor a benazeprilt vízhajtóval együtt alkalmazták. A Lotensin HCT adagjának csökkentésére szükség lehet. A magas vérnyomásos betegek kivizsgálásakor a veseműködés felmérése szorosan hozzátartozik (lásd: 4.3., 4.2.).

Agranulocytosis/neutropenia

Egy másik ACE-inhibítor, a kaptopril alkalmazása során agranulocytosist és csontvelő depressziót regisztráltak. Ez a mellékhatás gyakrabban jelentkezett csökkent vesefunkciójú betegeknél, különösen ha autoimmun betegségben – mint pl. SLE vagy scleroderma – is szenvedtek. A benazeprillel végzett klinikai vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat arra vonatkozóan, hogy okoz-e agranulocytosist vagy sem. A kollagén betegségben szenvedők benazepril-kezelése során a fehérvérsejtszám monitorozása indokolt, különösen, ha ehhez csökkent vesefunkció társul.

Hepatitis és májelégtelenség

Az ACE-gátlókat kapó betegek között ritkán főleg cholestatikus hepatitis, elszigetelt esetekben pedig májelégtelenség fellépéséről is beszámoltak, ami az esetek egy részében végzetes volt. A mechanizmus nem ismert. Azoknak az ACE-gátlót szedő betegeknél, akiknek sárgasága alakult ki, vagy a májenzim szintjei kifejezetten megemelkedett, abba kell hagyniuk az ACE-gátló alkalmazását, és orvosi felügyelet alá kell vonni őket.

Májelégtelenség

A Lotensin HCT óvatosan alkalmazandó az olyan betegek esetében, akiknek károsodott a májfunkciója, illetve akik progresszív májbetegségben szenvednek, mivel a folyadék- és elektrolit-egyensúly kis változásai is májkómát válthat ki.

Szisztémás lupus erythematoses

Tiazid diuretikumok alkalmazása során a szisztémás lupus erythematoses fellángolását, illetve aktiválódását észlelték.

A szérum elektrolitok változásai

Az ACE-gátlókkal, így a benazeprillel történő kezelés alatt ritkán a szérum káliumszint emelkedését figyelték meg. A tiazid diuretikumokkal végzett kezelés hypokalaemiával, hyponatraemiával és hypochloroemiás alkalosissal járt. A felsorolt elváltozások néha egy vagy több tünetet okoztak: szájszárazság, szomjúság, gyengeség, bányadtság, nyugtalanság, izomgörcsök vagy -fájdalmak, az izomzat kifáradása, vérnyomásesés, oliguria, tachycardia és émelygés. A hypokalaemia érzékenyebbé teszi a szívet a digitálisz toxikus hatása iránt, illetve fokozza az arra adott reakcióját. A hypokalaemia kockázata azokban a legnagyobb, akik májcirrhosisban szenvednek, gyors diuretikus hatás alatt állnak, megfelelő per os elektrolit bevitel híján vannak, vagy egyidejű kortikoszteroid, illetve ACTH kezelésben részesülnek. Az elektrolitzavar felderítése érdekében a szérum elektrolitok kezdeti és periodikus ellenőrzését megfelelő időközönként el kell végezni.

Az ACE-gátlóval és tiazid diuretikummal, így a Lotensin HCT-vel kezelt betegek esetében kerülni kell a káliumsók, illetve a káliumot visszatartó vízhajtók adását, hacsak nem tekintik azt szükségesnek (lásd 4.5.).

A tiazidok csökkentik a kalcium kiválasztását. Néhány tartósan tiaziddal kezelt beteg esetében a mellékpajzsmirigyek hypercalcaemiával és hypophosphataemiával járó kóros elváltozását figyelték meg. Hypercalcaemia előfordulásakor a diagnózis további tisztázására van szükség.

A hyperparathyreosis gyakori szövődményeit – mint a vesekövesség, a csont resorptio és a fekélybetegség – nem észlelték.

A tiazidok fokozzák a magnézium kiválasztódását a vizeletbe, aminek hypomagnesiaemia lehet a következménye.

Egyéb anyagcserezavarok:

Nagy dózisban alkalmazva a tiazid diuretikumok csökkenthetik a glükóz toleranciát és emelik a szérum koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintet.

Köhögés

Perzisztens, improduktív köhögést írtak le az ACE-inhibitorok alkalmazása során, amely valószínűleg az endogén bradikinin lebomlásának gátlása következtében jön létre. Ez a köhögés mindig megszűnik a terápia megszakítása után. Az ACE-inhibitorok okozta köhögést figyelembe kell venni a köhögés differenciál diagnózisa során.

Műtét/anesztézia

Műtéti beavatkozás előtt az aneszteziológust a beteg ACE-inhibitor kezeléséről mindig tájékoztatni kell.

Hipotenziót indukáló szerrel végzett anesztézia során az ACE-inhibitorok gátolják a kompenzatorikus renin felszabadulás következményeként kialakuló angiotenzin II képződését. Az ezáltal létrejövő hipotenziót – volumen expanzióval – korrigálni kell.

Aorta, illetve mitralis stenosis

Mint minden értágító hatású szer alkalmazása esetén különleges óvatosság szükséges aorta- vagy mitralis stenosis esetén.

Laktóz intoleranciában figyelembe kell venni, hogy az 5/6,25 mg-os készítmény 169,75 mg, a 10/12,5 mg-os 200,5 mg laktóz-monohidráttal is tartalmaz filmtablettánként.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Együttadása kerülendő:

- kálium-megtakarító diuretikumokkal (pl. spironolakton, triamteren, amilorid), káliumpótlókkal vagy káliumtartalmú sópótló készítményekkel (a hyperkalaemia kockázata nőhet. Amennyiben ezek adása mindenképpen szükséges, a szérumszint megfelelő gyakoriságú ellenőrzése szükséges);
- A lítium szérumszint emelkedését és a lítium-toxicitás tüneteit figyelték meg a lítium kezelés során ACE-inhibítort (beleértve a benazeprilt is) szedő betegeknél. Mivel a tiazidok csökkentik a lítium renális kiválasztódását a Lotensin HCT kezelés során a lítium toxicitás veszélye feltételezhetően magasabb, mivel a készítmény ACE-inhibítort és tiazid vízajtót egyaránt tartalmaz. A Lotensin HCT és lítium csak óvatosan adható együtt és a szérumszint gyakori ellenőrzése szükséges.

Az ACE-inhibitorokat (beleértve a benazeprilt is) szedő inzulinval vagy orális vércukorszint-csökkentőkkel kezelt diabeteses betegeknél ritkán hypoglykaemia alakulhat ki. Ezért az ilyen betegek figyelmét fel kell hívni a hypoglykaemiás reakciók lehetséges előfordulására és rendszeres ellenőrzésük szükséges.

Óvatosan adható együtt:

- kuráre-származékokkal és antihipertenzív szerekkel /pl. guanetidin, metildopa, β -blokkolók, vazodilatátorok, kalcium-antagonisták/ (a tiazidok (beleértve a hidroklorotiazidot is) fokozzák hatásukat);
- kortikoszteroidokkal, ACTH-val, amfotericinnel és karbenoxolonnal (a hidroklorotiazid hypokalaemizáló hatását növelhetik);
- digitálisszal (a tiazid által kiváltott hypokalaemia vagy hypomagnasaemia elősegítheti a digitális okozta szívritmuszavarok kialakulását) /ld. 4.4./;
- nemszteroid gyulladásgátlókkal (csökkentik a hidroklorotiazid diuretikus, nátriuretikus és antihipertenzív hatását; az indometacin a benazepril antihipertenzív hatását csökkentheti);
- szükségessé válhat az inzulin, illetve az orális antidiabetikumok adagjának újbóli beállítása mivel a tiazidok (beleértve a hidroklorotiazidot is) megváltoztatják a glükóz toleranciát .
- anioncserélő műgyantákkal (a kolesztiramin és a kolesztipol megköti a hidroklorotiazidot és a gastrointestinalis traktusból történő felszívódását nagymértékben csökkenti);
- allopurinollal (a tiazidok az allopurinollal szemben kialakuló túlérzékenységi reakciók gyakoriságát növelik);
- amantadinnal (a tiazidok fokozzák az amantadin által okozott mellékhatások kockázatát);
- diazoxiddal (a tiazidok fokozzák a diazoxid hyperglykaemizáló hatását);
- citotoxikus anyagokkal /pl. ciklofoszfamid, metotrexat/ (a tiazidok csökkentik renális kiválasztódásukat és potencírozhatják myeloszuppresszív hatásukat);
- antikolinerg anyagokkal /pl. atropin, biperiden/ (a gastrointestinalis motilitás és a gyomor ürülési sebességének csökkentése révén a hidroklorotiazid biohasznosulása nőhet);
- D-vitaminnal, továbbá kalciummal (a szérumszint emelkedésének veszélye miatt);
- ciklosporinnal (hyperuricaemia fokozott kockázata miatt);
- metildopával (tiazidokkal együttadva anaemia haemolytica alakulhat ki).
- karbamazepinnel (tiazidokkal (beleértve a hidroklorotiazidot is) együttadva hyponatremia alakulhat ki), Ezért az ilyen betegek figyelmét fel kell hívni a hyponatraemiás reakciók lehetséges előfordulására és rendszeres ellenőrzésük szükséges.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Lotensin HCT adása ellenjavallt a terhesség alatt. Terhesség megállapítása esetén az ACE-inhibitorokkal (beleértve a benazeprilt is) végzett kezelést haladéktalanul meg kell szakítani, és egyéb antihipertenzív kezelésre áttérni.

Az ACE-inhibitorok alkalmazása a terhesség II. és III. trimeszterében magzati és újszülöttkori károsodást és halált okozhat pl. hipotóniát, koponya hypoplasiát, anuriát, reverzibilis vagy irreverzibilis veseelégtelenséget és halált. Oligohydramnion kialakulását is észlelték, feltehetően a csökkent magzati vese-funkció következtében.

Ebben az esetben az oligohydramnion magzati végtag-kontrakturával, craniofaciális deformációval és tüdő hypoplasiával társult.

Koraszülést, intrauterin növekedési retardációt és nyitott ductus arteriosust szintén észleltek, ámbár nem tisztázott egyértelműen, hogy ez az ACE-inhibitor-kezelés következtében alakult ki.

Továbbá, a terhesség első trimeszterében az ACE gátlók szedéséhez a születési rendellenességek kockázatának növekedése társult. A terhesség megállapításakor az ACE gátlók alkalmazását a lehető legrövidebb időn belül abba kell hagyni és a magzat fejlődését rendszeresen ellenőrizni kell. Azoknál a nőknél akik terhességet terveznek ACE gátló (így a Lotensin sem) alkalmazható. A terhes nők figyelmét fell hívni az ACE gátló kezelés (ideértve a Lotensin) lehetséges veszélyeire és csak az egyéni kockázat és előny gondos mérlegelését követően rendelhető.

A hidroklorotiazid átjut a placentán és koncentrációja az umbilicalis venában eléri az anyai plazmaszintet. Akkumulálódik az amnion folyadékban és koncentrációja kb. 19-szer magasabb, mint az umbilicalis venában.

Tiazid diuretikumokkal történő intrauterin expozíció magzati- vagy újszülöttkori thrombocytopeniát, illetve egyéb, a felnőtteken is előforduló mellékhatásokat okozhat.

Szoptatás

A Lotensin HCT alkalmazása nem javasolt szoptatás ideje alatt.

A benazepril és a benazeprilát kiválasztódik az anyatejbe, maximális koncentrációja csak a plazma érték 0,3 %-a. A csecsemő szisztémás keringésében található benazeprilát mennyisége elhanyagolható.

A HCT kiválasztódik az anyatejbe és gátolhatja a tejelválasztást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Akárcsak a többi vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetén, járművezetéskor illetve gépkezeléskor ajánlott az óvatosság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A gyakoriság megállapítása: Igen ritka <0,01%; ritka $\geq 0,01\%$ - <0,1%; nem gyakori $\geq 0,1\%$ - <1%; gyakori $\geq 1\%$ - <10%, igen gyakori $\geq 10\%$.

Lotensin HCT alkalmazása során a következő mellékhatásokat észlelték eddig:

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Gyakori: palpitáció,

Ritka: mellkasi fájdalom.

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostatikus tünetek.

Ritka: tünetekkel járó hipotenzió

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: nem specifikus gyomor-bél panaszok.

Ritka: hasmenés, székrekedés, hányinger, hányás, hasi fájdalom.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: bőrküttés, bőrkirpirulás, viszketés, fényérzékenység.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Gyakori: gyakori vizeletürítés.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Ritka: hypokalaemia, a vér karbamid-nitrogén és a szérum kreatinin szintjének növekedése (reverzibilisek, a terápia megszakítására rendeződnek). Ezek az elváltozások veseartéria stenosisban szenvedő betegeknél valószínűbbek (ld. 4.4.).

Nagyon ritka: hyponatraemia.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori: köhögés, légzőszervi tünetek.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: fejfájás, szédülés

Ritka: aluszékonyság,

Igen ritka: ízérzés zavar

Pszichiátriai kórképek

Ritka :álmatlanság, idegesség, paraesthesiák.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Igen ritkán: fülzúgás

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori:: fáradtság

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritkán: angioödéma, az ajkak és/vagy az arc ödémája (ld. 4.4.)

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Ritkán: arthralgia, arthritis, myalgia, csont- és izomfájdalom.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritkán haemoglobin-szint csökkenés.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Ritka: a vér húgysavszintjének emelkedése

A vér karbamid-nitrogén (BUN) és szérum kreatininszintjének kismértékű növekedését észlelték olyan betegekben, akik 20/25 mg vagy ennél nagyobb adagú Lotensin HCT kezelésben részesültek. Az elváltozások reverzibilisnek bizonyultak és a terápia felfüggesztésére rendeződtek.

Néhány klinikai vizsgálat során az átlagos szérum káliumszint enyhe csökkenését észlelték, a betegek 0,2 %-ában alakult ki hypokalaemia (több mint 0,5 mmol/l értékkel a normál tartomány alatt).

Hyponatraemiát, emelkedett húgysav- és csökkent haemoglobinszintet ugyancsak észleltek a Lotensin HCT-kezelés során.

A benazepril monoterápiával és/vagy egyéb ACE inhibitorral kapcsolatban az alábbi mellékhatásokról számoltak még be:

Ritka: angina pectoris, szívritmuszavarok, hepatitis (főleg cholestatikus), cholestatikus sárgaság (ld. 4.4.)

Néhány esetben pemphigus kialakulásáról számoltak be.

Nagyon ritkán: myocardialis infarktus, pancreatitis, vesefunkció csökkenése, thrombocytopenia (ld. 4.4.) Stevens-Johnson szindróma, anaemia haemolytica.

Ismeretlen gyakorisággal: vékonybél angioödéma, anaphylactoid reakciók hyperkalaemia, agranulocytosis, neutropenia.

Tiazid diuretikumok (beleértve a hidroklorotiazidot is) monoterápiaként történő alkalmazásakor az alábbi mellékhatásokat írták le:

Elektrolit eltérések és anyagcserezavarok

Hypercalcaemia, hypomagnesaemia, csökkent glükóztolerancia, szérum triglicerid-, koleszterin-, húgysavszint emelkedése (ld.4.4.).

Egyéb

Gyakori: urticaria és más jellegű bőrkiütés, étvágytalanság, hányinger, hányás, orthostatikus hipotónia (melyet alkohol, anesztikumok és szedatívumok súlyosbíthatnak), valamint impotencia.

Ritka: fényérzékenység kialakulása, székrekedés, hasmenés, gastrointestinalis diszkomfort, intrahepatikus cholestasis és sárgaság, szívritmuszavarok, fejfájás, szédülés, alvászavarok, depresszió, paraesthesiák, látászavarok, főleg a kezelés első néhány hetében, valamint thrombocytopenia, esetenként purpurával.

Nagyon ritka: necrotizáló vasculitis és toxikus epidermalis necrolysis, cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, a cutan lupus erythematosus súlyosbodása, reaktiválódása, pancreatitis, leukopenia, agranulocytosis, csontvelődepresszió, anaemia haemolytica, túlérzékenységi reakciók, respiratorikus distress pneumonitisszel és tüdőödémával.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A Lotensin HCT túladagolásának kezelésére nem áll rendelkezésre specifikus információ.

A hidroklorotiazid túladagolása miatt bekövetkező mérgezésben a következő tünetek fordulhatnak elő: szédülés, émelygés, aluszékonyság, hypovolaemia, vérnyomásesés, továbbá szívritmuszavarral és izomgörcsökkel járó elektrolit-zavarok. A benazepril túladagolására nincs tapasztalat.

A túladagolásnak fő tünete a kifejezett vérnyomásesés lehet.

Kezelés

Sem a hidroklorotiazidnak, sem a benazeprilnek nincs specifikus antidotuma. A kezelés tüneti, illetve szupportív kell, hogy legyen. Amennyiben a bevétel nemrégén történt, akkor hánytatás, illetve gyomormosás a teendő. Aktív szén alkalmazható a felszívódás csökkentésére. A fekvő beteg lábait megemelt helyzetben kell tartani, és pótolni kell az elveszített folyadékot és elektrolitokat.

A vesefunkciókat ellenőrizni kell, amíg a beteg állapota nem normalizálódik.

Bár az aktív metabolit benazeprilát csak kissé dializálható, a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében szóba jön a normális elimináció támogatása céljával végzendő dialízis (lásd: 4.4.). Kifejezett vérnyomásesés esetén a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ACE-inhibítorok, kombinációkban

ATC kód: C09BA07

A Lotensin HCT a benazepril (ACE-gátló) és a hidroklorotiazid (tiazid-diuretikum) kombinációja. A két hatóanyag vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik; az antihipertenzív hatás 24 órán át fennáll. A benazepril aktív metabolitjává, benazepriláttá történő hidrolízis után gátolja az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) működését és ezáltal az angiotenzin I átalakulását angiotenzin II-vé. Így az angiotenzin II által kiváltott hatásokat csökkenti. Így pl. csökkenti a vazokonstriktiót és az aldoszteron termelést – mely utóbbi elősegíti a Na és a víz reabszorpcióját a vese tubulusokból – valamint növeli a szív percvolumenét.

A vazodilatáció által kiváltott reflexes szívfrekvencia növekedést csökkenti. Egyéb ACE inhibitorokhoz hasonlóan a benazepril is gátolja a vazodilatátor hatású bradikininnek a bradikinináz által történő lebomlását, mely hozzájárulhat az antihipertenzív hatáshoz.

A benazepril mind fekvő, ülő és álló helyzetben csökkenti a vérnyomást. A legtöbb betegben egyszeri per os adag után az antihipertenzív hatás kb. 1 órán belül kialakul, a maximális vérnyomáscsökkenés 2-4 órán belül alakul ki. Az antihipertenzív hatás az alkalmazás után legalább 24 órán keresztül fennáll.

Ismételt adagolás során a maximális vérnyomáscsökkenés rendszerint 1 hét után alakul ki, és a hosszútávú kezelés alatt folyamatosan fennáll.

Az antihipertenzív hatás nincs összefüggésben a korrallal, ill. a plazma basalis renin aktivitásával.

A benazepril vérnyomáscsökkentő hatásában nincs észrevehető különbség a sóban gazdag, illetve a sóban szegény étrendet kapó betegek között.

A benazepril hirtelen elhagyása nem okoz gyors vérnyomás-emelkedést. Egészségeseken végzett vizsgálatban a benazepril egyszeri adagjai a vese vérátáramlásának a növekedését váltották ki és nem gyakoroltak hatást a glomeruláris filtrációs rátára.

A tiazid típusú diuretikumok főleg a disztális vesetubulusban hatnak, ahol gátolják a NaCl visszaszívódását, (a Na^+ - Cl^- cotransporter kikapcsolásával) és elősegítik a Ca^{++} visszaszívódását. (ismeretlen mechanizmussal) A Na^+ és a víz fokozott bejutása a vesekéreg gyűjtőcsatornáiba és/vagy a nagyobb áramlási sebesség vezet a K^+ és a H^+ fokozott kiválasztásához és kiürüléséhez. Normál vesefunkció esetén a diuresis 12,5 mg hidroklorotiazid alkalmazása után kialakul. A nátrium és klorid vizelettel történő kiválasztásának, valamint a kevésbé jelentős kálium-kiválasztásnak a növekedése egyaránt dóziszfüggő. A diuretikus és nátriuretikus hatás a hidroklorotiazid per os adása után 1-2 órán belül alakul ki, a csúcstól 4-6 órán belül éri el és hatása 10-12 óráig is tarthat.

A tiazid által kiváltott diuresis kezdetben a plazmatérfogat, a szív-perctérfogat és a szisztémás vérnyomás csökkenéséhez vezet. Aktiválódhat a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer. A hipotóniás hatás a folyamatos alkalmazás alatt mindvégig fennáll, feltehetően a teljes perifériás érellenállás csökkenése következtében; a szív-perctérfogat visszatér a kezelés előtti értékekhez, a plazmatérfogat enyhén csökkent marad, a plazma renin-aktivitása emelkedett lehet.

Benazepril/hidroklorotiazid

A renin-angiotenzin rendszer gátlása a benazepril által a hidroklorotiaziddal szinergista vérnyomáscsökkentő hatást eredményez az által, hogy blokkolja a vízajtó hatására beinduló ellenszabályozási stimulust. A renin-angiotenzin rendszer hidroklorotiazid által történő stimulációja a vérnyomásnak az angiotenzin II szinttől való erősebb függését eredményezi, fokozva így a benazepril hatását.

A kontrollált klinikai vizsgálatok során kimutatták, hogy a benazepril és a hidroklorotiazid

kombinációjának additív serkentő hatása van a plazma renin aktivitásra és additív gátló hatása az aldosteronra.

A klinikai vizsgálatok bizonyítékkal szolgáltattak arra, hogy a Lotensin HCT legkisebb adagja (5 mg/6,25 mg) naponta egyszer adva az enyhe-mérsékelt hipertóniás betegek nagy részében rendben tartja a vérnyomást, a naponta egyszer adott Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg pedig klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést eredményez az ilyen betegekben. A naponta egyszer alkalmazott Lotensin HCT 20 mg/25 mg nagyobb vérnyomáscsökkenést idézett elő, mint bármelyik összetevője önmagában alkalmazva, vagy mint a naponta egyszer adott Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg avagy Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg, és azonosat a naponta kétszer adott Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg-mal. A napi kétszeri Lotensin HCT 20/25 mg az alkalmazás után 12 órán át mintegy 18 Hgmm-rel csökkentette a diasztolés vérnyomást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A benazepril és a hidroklorotiazid között nincs farmakokinetikai kölcsönhatás, és együttes alkalmazásuk esetén a hatóanyagok biohasznosulása nem változik. A fix kombinációjú Lotensin HCT tabletták biológiailag egyenértékűek a két összetevő gyógyszer szabad kombinációjával.

A benazepril egyszeri per os adagja legalább 37 %-ban szívódik fel, rövid időn belül a farmakológiailag aktív metabolittá, benazepriláttá alakul át. Éhgyomorra történő bevétel esetén a benazepril és a benazeprilát plazma csúcskoncentrációi 0,5, ill. 1-1,5 órán belül alakulnak ki. A hidroklorotiazid egyszeri per os adagja hozzávetőleg 60-80 %-ban szívódik fel. A hidroklorotiazid plazma csúcskoncentrációja 1,5-3 órán belül alakul ki.

A benazepril hidroklorid és a hidroklorotiazid felszívódásában az éhezés miatt bekövetkező változások klinikai jelentősége csekély.

A terápiás dózistartományban a benazepril, benazeprilát és hidroklorotiazid szisztémás biohasznosulása megközelítőleg dózisarányos.

Ismételt adagolás a benazepril és a hidroklorotiazid farmakokinetikáját nem változtatja meg.

Eloszlás

A benazepril és benazeprilát kb. 95 %-a kötődik a plazmafehérjékhez (főleg albuminhoz).

A hidroklorotiazid kumulálódik a vörösvértestekben. A benazeprilát dinamikus egyensúly melletti eloszlási tere megközelítőleg 9 l. A hidroklorotiazid felhalmozódik az erythrocytáknak. Az eliminációs szakaszban az erythrocytáknak 3-9-szer magasabb a koncentrációja, mint a plazmában. A hidroklorotiazid mintegy 40-70%-a kötődik a plazmafehérjékhez. A végső eliminációs szakaszban az eloszlási térfogatot 3-6 l/kg-ra becsülik (ez 210 - 420 l-nek felel meg 70 kg-os testtömeg esetén).

Metabolizáció

A benazepril nagymértékben metabolizálódik; a fő metabolit a benazeprilát. Két másik metabolitja a benazepril és a benazeprilát acilglukuronsavval konjugált származéka.

A hidroklorotiazid csak igen kis mennyiségben metabolizálódik. Az egyedüli metabolit, amit (nyomokban) találtak, a 2-amino-4-kloro-m-benzéndiszulfonamid.

Kiválasztás

A benazepril 4 óra elteltével teljes mértékben eliminálódik a plazmából, mely főleg biotranszformáció révén történik. A benazeprilát eliminációja bifázisos, a kezdeti felezési idő kb. 3 óra, a terminális felezési idő kb. 22 óra.

A terminális eliminációs felezési idő a benazeprilátnak az angiotenzin-konvertáló enzimhez való erős kötődését jelzi. A benazeprilát a veséken és az epén át eliminálódik; normál vesefunkció esetén a kiválasztás túlnyomórészt a vesén át történik. A Lotensin HCT egyszeri adagját követően a benazepril adag kevesebb, mint 1%-át, a benazeprilát pedig megközelítőleg a 20%-át teszi ki a vizeletben.

A hidroklorotiazid eliminációja bifázisos, a kezdeti felezési idő kb. 2 óra, a terminális felezési idő kb. 10 óra. Normál vesefunkció esetén a kiválasztás szinte kizárólag a veséken át történik. A per os adag átlagosan az 50-75%-a található meg a vizeletben, változatlan alakban.

Különleges betegcsoportok

Pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek

A benazepril felszívódása és benazepriláttá alakulása nem érintett. Mivel az elimináció kissé lassabb,

ebben a betegcsoportban a benazeprilát dinamikus egyensúly melletti minimális koncentrációi magasabbak szoktak lenni, mint az egészséges személyek vagy a hipertóniás betegek esetében.

Idős betegek és veseelégtelenségben szenvedő betegek

A benazepril és a benazeprilát farmakokinetikáját az idős kor és a vesefunkció enyhe-mérsékelt beszűkülése (30–80 ml/perc kreatinin clearance) nem befolyásolja nagymértékben. A hidroklorotiazid farmakokinetikája ilyen betegek esetében kifejezetten megváltozik. A vízhajtó clearance-e jelentősen csökken, aminek lényegesen magasabb plazmakoncentráció lesz az eredménye. Azt tartják, hogy a clearance-nek az idős emberek esetében tapasztalt csökkenése a veseműködés romlásának tulajdonítható. A Lotensin HCT hatásos adagja az idős és a beszűkült vesefunkciójú betegek esetében alacsonyabb lehet, mint az ép veseműködésű fiatalabbaknál. A 30 ml/perc alatti kreatinin clearance-ű betegek esetében a Lotensin HCT ellenjavallt.

Májműködési zavarban szenvedő betegek

A máj cirrhosisa nem változtatja meg a benazeprilát és a hidroklorotiazid farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nyulakban a 10 mg/ttkg-ig terjedő adagok mellett nem figyeltek meg teratogén hatást. Patkányban nem jegyezték fel a kezeléssel kapcsolatos hatásokat az anyaállatokban és az ivadékokban a szülés körüli és utáni időszak alatt. Külön-külön történő adagoláskor a benazepril ≤ 150 mg/ttkg/nap, ≤ 550 mg/ttkg/nap, ill. ≤ 5 mg/ttkg/nap adagokban egerekben, patkányokban, ill. nyulakban nem volt teratogén. A hidroklorotiazid patkányokban, ill. egerekben (≤ 1000 mg/ttkg, ill. 3000 mg/ttkg) szintén nem okozott teratogén elváltozásokat.

In vitro, *in vivo* tesztekben nem mutatott mutagén hatásokat, karcinogenitási vizsgálatok az összetevőkkel történtek. benazepril és hidroklorotiazid együttes adásával nem történt karcinogenitási vizsgálat. A benazepril napi ≤ 150 mg/ttkg adagban (maximális humán dózis 250-szerese) patkányokban, egerekben nem bizonyult karcinogénnek. A rendelkezésre álló adatok szerint a hidroklorotiazid csak extrém magas adagokban fokozta a májsejt daganatok előfordulását, ennek mértéke azonban nem haladta meg a történelmi kontrollokra jellemző incidenciát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag: Hipromellóz, hidrogénezett ricinusolaj, kroszpovidon, laktóz-monohidrát.

Bevonat:

5 mg/6,25 mg filmtabletta: makrogol 8000, titán-dioxid (E 171), talkum, hipromellóz.

10 mg/12,5 mg filmtabletta: makrogol 8000, vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E 171), talkum, hipromellóz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismert.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg filmtabletta: 4 év.

Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg filmtabletta: 4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on, az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db ill. 28 db filmtabletta PA/Al/PVC//Al buborékcsoomagolásban és dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: ☒ (egy kereszt)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Meda Pharma Hungary Kft
1139 Budapest, Váci út 91

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-4506/01-02. (Lotensin HCT 5 mg/6,25 mg filmtabletta)

OGYI-T-4506/03-04 (Lotensin HCT 10 mg/12,5 mg filmtabletta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

1995. 05. 25. / 2009. 11. 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2009. 11. 24.